

Vorrichtung und Verfahren zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus einer Flüssigkeit.

Die Erfindung betrifft Vorrichtungen zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus Flüssigkeiten mittels eines Magnetfeldes, das durch einen oder mehrere Permanentmagneten erzeugt wird.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus Flüssigkeiten mittels eines Magnetfeldes, das durch einen oder mehrere Permanentmagneten erzeugt wird. Die Vorrichtungen und Verfahren sind beispielsweise für Anwendungszwecke in der Biochemie, Molekulargenetik, Mikrobiologie, medizinischen Diagnostik und forensischen Medizin geeignet.

Verfahren, die auf der magnetischen Abtrennung unter Verwendung von spezifisch bindenden, magnetisch anziehbaren Partikeln beruhen, erlangen im Bereich der Probenvorbereitung für diagnostische oder analytische Untersuchungen zunehmende Bedeutung. Dies gilt insbesondere für automatisierte Verfahren, da auf diese Weise eine große Anzahl von Proben innerhalb kurzer Zeit analysiert werden können und auf arbeitsaufwendige Zentrifugationsschritte verzichtet werden kann. Dadurch werden die Voraussetzungen für ein effizientes Screening mit einem hohen Proben-Durchsatz geschaffen. Dies ist beispielsweise für Anwendungen bei molekulargenetischen Studien oder auf dem Gebiet der medizinischen Diagnostik von enormer Bedeutung, da eine rein manuelle Handhabung von sehr großen Probenzahlen praktisch nicht zu bewältigen ist. Weitere wichtige Anwendungsgebiete betreffen pharmazeutische Screening-Methoden zur Identifizierung potentieller Arzneimittel-Wirkstoffe.

Das Grundprinzip der magnetischen Abtrennung von Substanzen aus komplexen Gemischen beruht darauf, daß magnetische Par-

tikel (magnetisierbare bzw. magnetisch anziehbare Partikel) in spezifischer Weise für den beabsichtigten Separationsprozeß funktionalisiert werden, d. h. sie werden durch chemische Behandlung mit spezifischen Bindungseigenschaften für die abzutrennenden Zielsubstanzen ausgestattet. Die Größe solcher Magnetpartikel liegt im allgemeinen im Bereich von ca. 0,05 bis 500 µm.

Magnetpartikel, die spezifische Bindungseigenschaften für bestimmte Substanzen aufweisen und sich zur Abtrennung dieser Substanzen aus komplexen Gemischen eignen, sind beispielsweise in DE 195 28 029 A1 beschrieben worden und sind kommerziell erhältlich (z. B. chemagen Biopolymer-Technologie AG, DE-52499 Baesweiler).

Bei bekannten Trennverfahren werden die funktionalisierten Magnetpartikel in einem ersten Schritt ("Bindungs-Schritt") zu einem aufzureinigenden Gemisch hinzugegeben, das die Zielsubstanz(en) in einer Flüssigkeit enthält, welche die Bindung der Zielsubstanz-Moleküle an die Magnetpartikel begünstigt (Bindungspuffer). Dadurch kommt es zu einer selektiven Bindung der im Gemisch vorhandenen Zielsubstanz(en) an die Magnetpartikel. Anschließend werden diese Magnetpartikel durch Anwendung magnetischer Kräfte bzw. eines Magnetfeldes, beispielsweise mittels eines Permanentmagneten, an einer Stelle der Reaktionsgefäß-Innenwand immobilisiert ("Pellet"). Nachfolgend wird der flüssige Überstand abgetrennt und verworfen, beispielsweise durch Absaugen oder Dekantieren. Da die Magnetpartikel auf die genannte Weise immobilisiert sind, wird weitgehend verhindert, daß diese Partikel mit dem Überstand abgetrennt werden.

Anschließend werden die immobilisierten Magnetpartikel erneut resuspendiert. Dabei wird eine Elutionsflüssigkeit bzw. ein Elutionspuffer verwendet, der geeignet ist, die Bindung zwischen der/den Zielsubstanz(en) und den Magnetpartikeln zu lösen, so daß die Zielsubstanz-Moleküle von

den Magnetpartikeln freigesetzt werden und mit der Elutionsflüssigkeit abgetrennt werden können, während die Magnetpartikel durch Einwirkung eines Magnetfeldes immobilisiert werden. Vor dem Elutionsschritt können ein oder mehrere Waschschriffe durchgeführt werden.

Für die Durchführung von Trennverfahren mittels magnetischer Partikel sind verschiedenartige Vorrichtungen beschrieben worden. DE 296 14 623 U1 offenbart einen Magnetseparator, der mit beweglichen Dauermagneten ausgestattet ist. Alternativ wird vorgeschlagen, daß die Magnetpartikel enthaltende Reaktionsgefäß durch mechanische Antriebseinrichtungen relativ zu einem fest installierten Dauermagneten zu bewegen. Nach einem ähnlichen Prinzip arbeitet auch die in DE 100 63 984 A1 beschriebene Vorrichtung, die eine bewegliche Magnethalterung und eine bewegliche Reaktionsgefäßhalterung aufweist.

Mit den vorstehend genannten Vorrichtungen läßt sich erreichen, daß die Magnetpartikel an der Innenwand oder am Boden eines Reaktionsgefäßes als "Pellet" immobilisiert oder gesammelt werden. Diese Vorrichtungen sind jedoch nicht dafür geeignet, um die Magnetpartikel aus einem Reaktionsgefäß zu entfernen. Deshalb muß zur Abtrennung der Flüssigkeit von den Magnetpartikeln jeweils die Flüssigkeit aus den einzelnen Reaktionsgefäßen abgesaugt werden. Dies ist nachteilig, weil es mit einem hohen Materialverbrauch einhergeht (Einmal-Pipettenspitzen). Ferner läßt sich nicht verhindern, daß einzelne Magnetpartikel mit abgesaugt werden; hieraus resultiert eine hohe Fehlerquote. Weitere Fehler können durch herabtropfende Flüssigkeiten verursacht werden, die zu Kreuzkontaminationen führen.

In DE 100 57 396 C1 wird ein Magnetseparator vorgeschlagen, der eine Vielzahl von drehbaren Stäben aufweist, die durch eine elektromagnetische Erregerspule magnetisiert werden

können. Durch Eintauchen des Stabes in die Magnetpartikel enthaltende Flüssigkeit und Herausziehen des Stabes im magnetisierten Zustand können die Magnetpartikel aus der Flüssigkeit entfernt werden und gegebenenfalls in ein weiteres Reaktionsgefäß überführt werden. Dort können sie durch Abschalten der Erregerspule wieder in eine Flüssigkeit freigesetzt werden, beispielsweise in eine Wasch- oder Elutionsflüssigkeit.

Nachteilig ist bei dieser Vorrichtung, daß das von der Erregerspule erzeugte magnetische Feld nicht ausreichend homogen ist, so daß die einzelnen Stäbe - abhängig von ihrer Position innerhalb der ringförmigen Erregerspule - unterschiedlich stark magnetisiert werden. Dieser Nachteil tritt insbesondere dann hervor, wenn eine große Anzahl von Stäben benötigt wird. Außerdem hat die Erregerspule einen relativ hohen Platzbedarf, woraus sich konstruktive Einschränkungen ergeben.

Die bekannten Vorrichtungen sind vor allem nicht für die gleichzeitige Behandlung von größeren Anzahlen von Proben geeignet, wie dies für Hochdurchsatz-Anwendungen erforderlich ist (z. B. Mikrotiterplatten mit 364 oder 1536 wells).

Der Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, Vorrichtungen und Verfahren bereitzustellen, mit denen die Abtrennung von Magnetpartikeln aus Flüssigkeiten und das Überführen von Magnetpartikeln aus einer Flüssigkeit in eine andere Flüssigkeit ermöglicht wird, ohne daß dabei die vorstehend genannten Nachteile auftreten. Insbesondere sollen die Vorrichtungen und Verfahren für die Anwendung bei Hochdurchsatzverfahren geeignet sein.

Diese und weitere Aufgaben werden überraschenderweise durch eine Vorrichtung gemäß Hauptanspruch sowie durch Verfahren gemäß Anspruch 24-27 gelöst, sowie durch die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen Ausführungsformen.

Demnach zeichnen sich die erfindungsgemäßen Vorrichtungen zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus einer Flüssigkeit durch folgende Merkmale aus:

- die Vorrichtungen weisen zwei Schenkel aus einem weichmagnetischen Werkstoff auf; diese bilden - gegebenenfalls zusammen mit weiteren Komponenten - einen magnetischen Kreis;
- zwischen den beiden Polen der Schenkel ist ein Luftspalt vorhanden, der zur Aufnahme eines Behälters oder einer Vielzahl von Behältern geeignet ist;
- an dem einen der beiden Pole ist ein Kopfstück fest oder lösbar angeordnet; an dem Kopfstück ist/sind in vertikaler Richtung ein magnetisierbarer Stab oder eine Vielzahl derartiger Stäbe fest oder beweglich angebracht;
- an mindestens einer Stelle der Vorrichtung ist ein Permanentmagnet, oder eine Gruppe von mindestens zwei Permanentmagneten, beweglich angeordnet; die Anordnung ist dergestalt, daß ein Magnetfeld zwischen den beiden Polen erzeugbar ist und das Magnetfeld durch Bewegung des/der Magneten eingeschaltet oder ausgeschaltet werden kann;
- derjenige Bereich der Vorrichtung, in welchem der/die bewegliche(n) Magnet(e) im magnetischen Kreis (Eisenkreis) angeordnet ist/sind, ist zumindest teilweise von einem das magnetische Feld abschirmenden Material umgeben.

Die beiden Schenkel sind aus einem weichmagnetischen Magnetwerkstoff, beispielsweise aus Weicheisen (insbesondere Fe-Ni-Legierungen) oder magnetisierbarem Stahl hergestellt. Ihr Querschnitt kann beispielsweise quadratisch, rechteckig, kreisrund oder oval sein; die Größe der Querschnittsfläche hängt von der gewünschten Querschnittsfläche des Magnetfeldes ab und kann beispielsweise 20 bis 100 cm<sup>2</sup> betragen. Ferner ist es möglich, die Schenkel an einem Rah-

men oder Gehäuse aus nichtmagnetisierbarem Material zu befestigen.

Die beiden Schenkel sind im allgemeinen übereinander angeordnet, wobei sich der das Kopfstück tragende Schenkel sich über demjenigen Bereich des anderen Schenkels befindet, der für die Aufnahme der Flüssigkeitsbehälter (d. h. der Probengefäße) bestimmt ist.

Das Kopfstück kann lösbar angeordnet sein, wodurch beispielsweise das Auswechseln von Kopfstücken mit unterschiedlichen Anzahlen oder Arten (Länge, Durchmesser; fest oder beweglich) von magnetisierbaren Stäben ermöglicht wird. Die Anzahl der Stäbe hängt von der Anzahl der Proben bzw. Flüssigkeitsbehälter ab, die gleichzeitig behandelt werden sollen. Bevorzugt werden als Behälter Mikrotiterplatten, insbesondere mit 96, 384 oder 1536 Vertiefungen ("wells") verwendet, so daß für diese Fälle entsprechende Kopfstücke mit beispielsweise 96, 384 oder 1536 magnetisierbaren Stäben vorgesehen sind. Weiterhin kommen als Behälter auch Probenröhrchen oder Reaktionsgefäße mit einem Volumen von beispielsweise 0,015 bis 100 ml in Betracht, die einzeln oder in Gruppen behandelt werden können, jeweils in Kombination mit daran angepaßten magnetisierbaren Stäben.

Die Stäbe, wahlweise auch das Kopfstück, sind ebenfalls aus einem weichmagnetischen Material gefertigt, wie oben beschrieben. Ihre Länge und ihr Durchmesser richten sich nach dem beabsichtigten Anwendungszweck, insbesondere nach den Dimensionen der Behälter und den Flüssigkeitsvolumina, und können entsprechend variiert werden.

Ferner ist vorgesehen, daß über die Stäbe jeweils eine abstreifbare, auswechselbare Umhüllung aufgesteckt wird, um Kreuzkontaminationen zwischen verschiedenen Flüssigkeitsproben zu vermeiden. Hierfür wird vorzugsweise eine beson-

dere Vorrichtung vorgesehen, welche das automatische Abwerfen der gebrauchten Hüllen und die Bereitstellung und das Anbringen neuer Hüllen ermöglicht.

Durch die Anordnung eines Permanentmagneten, der auch aus mehreren einzelnen Magneten zusammengesetzt sein kann, wird zwischen den Polen der Schenkel ein im wesentlichen homogenes Magnetfeld erzeugt. Dadurch wird die Anordnung einer größeren Anzahl von Stäben, beispielsweise in mehreren Reihen, ermöglicht, wobei das magnetische Feld an jedem der Stäbe annähernd gleich groß ist; dies ist dies insbesondere im Hinblick auf Hochdurchsatzverfahren von Vorteil. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen haben des weiteren den Vorteil, daß sich die Magnetpartikel - im eingeschalteten Zustand - im wesentlichen an der Spitze der Stäbe ansammeln.

Erfindungsgemäß ist/sind die Permanentmagneten relativ zum magnetischen Kreis der Vorrichtung beweglich angeordnet, so daß das Magnetfeld zwischen den Polen durch Bewegung des/der Magneten abwechselnd ein- bzw. ausgeschaltet werden kann. Der/die Magnet(e) wird/werden dazu im Magnetkreis oder in diesen hinein bzw. wieder aus dem Magnetkreis heraus bewegt.

Das heißt, daß das Magnetfeld zwischen den Polen eingeschaltet ist, wenn sich der/die Permanentmagnet(e) in einer ersten Position befindet/befinden, und daß das Magnetfeld zwischen den Polen abgeschaltet ist, wenn sich der/die Permanentmagnet(e) in einer zweiten Position befindet/befinden. In der genannten zweiten Position befindet/befinden sich der/die Magnet(e) vorzugsweise außerhalb des magnetischen Kreises.

Das Magnetfeld kann vorzugsweise in der Weise ein- bzw. ausgeschaltet werden, daß der/die Magnet(e) innerhalb des Eisenkreises (magnetischen Kreises) bewegt werden (z. B. durch Rotation), oder daß der/die Magnet(e) von außen her

in den magnetischen Kreis hineinbewegt wird/werden ("Einschalten" ) und danach wieder nach außen bewegt wird/werden ("Ausschalten").

Durch die Möglichkeit, das Magnetfeld ein- bzw. auszuschalten, kann die Vorrichtung dazu verwendet werden, magnetische Partikel mit Hilfe der magnetisierbaren Stäbe aus einer ersten Flüssigkeit zu entfernen und in eine zweite oder weitere Flüssigkeit zu überführen und dort wieder freizusetzen. Ferner wird es dadurch ermöglicht, die Stäbe zusätzlich für andere Funktionen zu nutzen, beispielsweise als Rührstäbe.

Zur Herstellung der Permanentmagnete können grundsätzlich alle dem Fachmann bekannten hartmagnetischen Materialien verwendet werden, insbesondere Ferrite, Al-Ni-Co-Legierungen und Seltenerd-Magnete (vorzugsweise NdFeB); derartige Magnetwerkstoffe und Magnete sind von verschiedenen Herstellern kommerziell erhältlich.

Derjenige Bereich der Vorrichtung, in welchem der/die beweglichen Magnet(e) im Eisenkreis angeordnet ist/sind, ist zumindest teilweise von einem das magnetische Feld abschirmenden Material umgeben.

Als abschirmendes Material kann ein weichmagnetisches Material verwendet werden oder/und ein dem Fachmann bekanntes, magnetische Felder abschirmendes Material, wie z. B. Weißblech oder Mumetall. Dieses abschirmende Material wird in der Weise um den/die beweglichen Magneten herum angeordnet, daß im ausgeschalteten Zustand keine magnetischen Kräfte auf die im Luftspalt des Magnetkreises befindlichen Probenflüssigkeitsbehälter wirken können.

Besonders bevorzugt ist eine Abschirmung, die den Bereich, in dem der/die Permanentmagnet(e) angeordnet sind, vollständig umgibt. Insbesondere kann hierfür ein Kurzschlußring ausgebildet sein.

Die Vorrichtung ist vorzugsweise so eingerichtet, daß derjenige Bereich der Vorrichtung, in welchem der/die beweglichen Magnet(e) im Eisenkreis angeordnet ist/sind, im Falle einer Bewegung des/der Magneten im Eisenkreis oder in diesen hinein zumindest teilweise von einem das magnetische Feld abschirmenden Material umgeben ist.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die beiden Schenkel der Vorrichtung an der den beiden Polen gegenüberliegenden Seite durch ein ebenfalls magnetisierbares (weichmagnetisches) Material miteinander verbunden, so daß ein magnetischer Kreis oder ein Magnetisierungsring gebildet wird, der - mit Ausnahme des Luftspaltes zwischen den Polen - vollständig geschlossen ist.

Der/die bewegliche(n) Permanentmagnet(e) ist/sind vorzugsweise zwischen den beiden Schenkeln und an deren anderem Ende (d. h. den Polen gegenüberliegend) angeordnet. Falls die beiden Schenkel, wie beschrieben, miteinander verbunden sind, dann wird/werden der/die Permanentmagnet(e) vorzugsweise in oder an dem die beiden Schenkel verbindenden Bereich angebracht. Bevorzugt ist/sind der/die Magnet(e) in einer dafür vorgesehenen Aussparung in einem der Schenkel oder in dem die beiden Schenkel verbindenden Teilstück beweglich eingebaut.

Um eine Bewegung des/der Permanentmagneten zum Ein- und Ausschalten des Magnetfeldes zu ermöglichen, kann der Magnet, oder eine Gruppe von mehreren Magneten, drehbar oder kippbar in einer dafür vorgesehenen Aussparung angeordnet werden. Durch Drehen oder Kippen kann der Magnet in eine Position gebracht werden, in der seine Pole bzw. sein Magnetfeld in Richtung des magnetischen Kreises bzw. in Richtung auf die Schenkel weisen (eingeschalteter Zustand, maximale Feldstärke zwischen den Polen der Schenkel), oder der Magnet kann in eine andere Position gebracht werden, in

der das von ihm ausgehende Magnetfeld im wesentlichen senkrecht zu der genannten Richtung steht (ausgeschalteter Zustand). Der Magnet/die Magnete kann/können auch in dazwischenliegende Positionen gedreht oder gekippt werden, um zu erreichen, daß die Feldstärke zwischen den Polen der Schenkel einen geringeren als den maximalen Wert hat.

Alternativ ist es auch möglich, den/die Magnet(en) verschiebbar anzubringen, so daß der/die Magnet(e) durch Verschieben in den Magnetkreis hineingebracht werden können (Einschalten) oder wieder aus diesem entfernt werden können (Ausschalten).

Die Bewegung (z. B. Kippen, Drehen, Verschieben) kann entweder direkt oder indirekt von Hand oder mittels einem oder mehrerer Elektromotoren erfolgen, oder durch pneumatische oder hydraulische Mittel; auch Kombinationen der genannten Mittel sind möglich. Die Antriebseinrichtungen können weitere, dem Fachmann bekannte Mittel, wie z. B. Gestänge oder Getriebe umfassen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das Ausmaß der Bewegung des/der Permanentmagneten vorherbestimmbar ist. Auf diese Weise läßt sich die magnetische Feldstärke, abhängig vom jeweiligen Anwendungszweck, auf einen bestimmten Wert einstellen. Dies kann insbesondere dadurch erreicht werden, daß ein bestimmter Kipp- oder Drehwinkel oder eine bestimmte Verschiebungsstrecke vorgegeben und eingehalten wird.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß das die magnetisierbaren Stäbe tragende Kopfstück bewegbar angebracht ist. Insbesondere kann das Kopfstück in der horizontalen Ebene bewegbar sein. Vorzugsweise sind dann Antriebsmittel (z. B. elektrisch, pneumatisch, hydraulisch), Getriebe, Gestänge und dgl. mit dem Kopfstück verbunden, so

daß das Kopfstück zur steuerbaren Ausführung von Schüttelbewegungen geeignet ist (z. B. kreisförmige Bewegungen oder Bewegungen nach Art eines Orbitalschüttlers).

Ferner wird bevorzugt, daß der/die genannte(n) magnetisierbare(n) Stab/Stäbe drehbar (um ihre Längsachse) an dem jeweiligen Kopfstück angebracht sind und während der Behandlung einer magnetpartikelhaltigen Flüssigkeit in Rotation versetzt werden können, um eine Durchmischung zu bewirken oder um das Ablösen der Partikel von den Stäben zu beschleunigen. Die Rotation erfolgt vorzugsweise durch elektromotorische Mittel.

Zur Abtrennung von Magnetpartikeln werden Flüssigkeiten, die solche Partikel enthalten, in den Luftspalt der Vorrichtung, unterhalb der magnetisierbaren Stäbe, eingebracht, wobei Behälter der eingangs erwähnten Art verwendet werden können. Vorzugsweise ist hierfür mindestens eine Haltevorrichtung vorgesehen, die unterhalb der Stäbe positionierbar ist, so daß die Stäbe auf die Öffnungen der Behälter hin ausgerichtet werden. Diese Haltevorrichtung kann beispielsweise in Form einer Halteplatte ausgestaltet sein.

Des weiteren werden Ausführungsformen bevorzugt, bei denen die Haltevorrichtung in einer im wesentlichen horizontalen Ebene in einer oder mehreren Richtungen bewegbar ist; alternativ oder zusätzlich kann die Haltevorrichtung in vertikaler Richtung bewegbar sein. Die Bewegung erfolgt vorzugsweise durch elektromotorischen Antrieb oder durch pneumatische oder hydraulische Mittel, oder durch Kombinationen dieser Mittel.

Insbesondere können die Haltevorrichtungen auch in der Weise ausgebildet sein, daß sie zur Durchführung von Schüttelbewegungen geeignet sind. Die hierfür erforderlichen konstruktiven Maßnahmen sind dem Fachmann grundsätzlich be-

kannt. Ferner ist vorgesehen, daß sowohl das Kopfstück als auch die Haltevorrichtung bewegbar und zur Durchführung von Schüttelbewegungen verwendet werden können. Auf diese Weise ist eine besonders wirksame Durchmischung der Probenflüssigkeit möglich, wenn die Stäbe darin eingetaucht sind.

Des weiteren wird bevorzugt, daß eine Steuer- oder Regelanordnung vorhanden ist, durch welche die vertikale Bewegung der Haltevorrichtung(en) in der Weise einstellbar oder steuerbar ist, daß bei einer Aufwärtsbewegung ein Eintauchen der Stäbe (7) in die flüssigkeitsgefüllten Behälter (10) bewirkt wird.

Insbesondere kann die genannte Haltevorrichtung Bestandteil eines programmgesteuerten Laborroboter-Systems sein, wobei sie vorzugsweise so eingerichtet ist, daß eine Vielzahl von einzelnen der genannten Behälter oder von Gruppen solcher Behälter, insbesondere Mikrotiterplatten, abwechselnd in eine Position unterhalb der genannten Stäbe gebracht und anschließend nach einem vorherbestimmbaren Zeitintervall wieder in eine Position gebracht wird, die außerhalb des unterhalb der Stäbe befindlichen Bereiches liegt. Auf diese Weise wird ein hoher Probendurchsatz ermöglicht.

Nach einer weiteren, besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß der Vorrichtung ein programmgesteuerter Rechner zugeordnet und mit ihr verbunden ist. Dadurch kann mindestens eine der nachfolgenden Funktionen der Vorrichtung gesteuert oder geregelt werden, oder es können mindestens zwei der nachfolgend genannten Funktionen miteinander koordiniert werden:

- Bewegung des/der Permanentmagneten zum Ein- und Ausschalten des magnetischen Feldes, insbesondere Zeitdauer der Einschalt- und Ausschaltphasen, sowie magnetische Feldstärke;

- Rotationsgeschwindigkeit und -Dauer im Falle rotierbarer Stäbe;
- Bewegung des Kopfes in horizontaler Ebene, insbesondere Dauer, Frequenz und Amplitude einer Schüttelbewegung;
- Bewegung des/der Haltevorrichtung(en), um Behälter oder Gruppen von Behältern abwechselnd unterhalb der Stäbe zu positionieren und anschließend wieder aus dieser Position zu entfernen, insbesondere Geschwindigkeit und Frequenz der Bewegungen, sowie Verweildauer der Haltevorrichtung unterhalb der Stäbe;
- vertikale Bewegung der Haltevorrichtung, um den Stab/die Stäbe in die Flüssigkeit des/der Behälter einzutauchen und wieder daraus zu entfernen; insbesondere Eintauchtiefe, Dauer und Frequenz;
- sofern vorgesehen, Rotations- oder Schüttelbewegung der Haltevorrichtung(en), insbesondere Rotationsgeschwindigkeit, -Amplitude und Intervalle zwischen einzelnen Arbeitsphasen.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können auf vorteilhafte Weise mit anderen Vorrichtungen zur automatisierten Behandlung von Probenmaterial kombiniert werden. Des weiteren können auch zwei oder mehrere der erfindungsgemäßen Vorrichtungen nebeneinander angeordnet und kombiniert werden.

Die Erfindung erstreckt sich deshalb auch auf Vorrichtungen der vorstehend beschriebenen Art, welchen eine oder mehrere der nachfolgend genannten Einrichtungen zugeordnet sind, deren Funktionen durch eine gemeinsame Steuerung mit den Funktionen der Vorrichtung koordiniert werden:

- eine oder mehrere thermostatisierbare Heiz- oder Kühleinrichtungen;
- eine oder mehrere Pipettierstationen zum Hinzudosieren von Flüssigkeiten, insbesondere Reagenzien;
- eine oder mehrere Saugeinrichtungen zum Absaugen von Flüssigkeit aus den Behältern;

- eine oder mehrere Einrichtungen zum Schütteln oder Durchmischen der in den Behältern enthaltenen Flüssigkeiten;
- analytische Geräte, insbesondere für photometrische Messungen oder Lumineszenzdetektion.

Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren zum Abtrennen einer Zielsubstanz aus einem in flüssiger Form vorliegenden Stoffgemisch. Diese Verfahren weisen im allgemeinen folgende Schritte auf:

- a) Zugabe von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln, welche spezifische Bindungseigenschaften in Bezug auf die Zielsubstanz aufweisen;
- b) Einbringen eines vorgegebenen Volumen des Gemisches in den Luftspalt zwischen den zwei Polen eines magnetischen Kreises und Eintauchen eines magnetisierbaren Stabes in das Gemisch, wobei der Stab mit einem der Pole des magnetischen Kreises verbunden ist und das magnetische Feld zunächst ausgeschaltet ist;
- c) Einschalten des magnetischen Feldes durch Veränderung der Position eines im oder am magnetischen Kreis angeordneten Dauermagneten, wodurch der Stab magnetisiert wird und die Partikel sich im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln; anschließend wird der Stab mit den anhaftenden Partikeln aus dem ersten Flüssigkeitsgemisch herausgenommen;
- d) Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Flüssigkeit, welche Elution der Zielsubstanz von den Partikeln bewirkt;
- e) Herausheben des Stabes aus der Elutionsflüssigkeit, wobei die Partikel an dem Stab haften bleiben und so aus der Flüssigkeit abgetrennt werden.

Zur Verbesserung der Reinheit und Ausbeute kann es vorteilhaft sein, die Partikel im Anschluß an Schritt d durch Ausschalten des magnetischen Feldes in die Flüssigkeit freizusetzen, diese zu durchmischen, und anschließend durch Ein-

schalten des Magnetfeldes wieder an den Stäben zu sammeln. Das Durchmischen kann beispielsweise durch Rotation der Stäbe oder durch Schütteln der Haltevorrichtung oder/und des Kopfteils bewirkt werden.

Ferner kann das beschriebene Verfahren wahlweise einen oder mehrere Wasch-Vorgänge enthalten; ein solcher Wasch-Vorgang kann sich beispielsweise an Schritt c) anschließen und wie folgt ablaufen:

- Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Waschflüssigkeit;
- Ausschalten des magnetischen Feldes durch entgegengesetzte Veränderung der Position des Dauermagneten, wodurch die Partikel in die Flüssigkeit freigesetzt werden;
- Mischen;
- Einschalten des magnetischen Feldes durch Veränderung der Position eines im oder am magnetischen Kreis angeordneten Dauermagneten, wodurch der Stab magnetisiert wird und die Partikel sich im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;
- Herausheben des Stabes aus der Waschflüssigkeit;
- Elution der Zielsubstanz, wie in den Schritten d) und e).

Durch Verwendung einer der oben beschriebenen erfindungsgemäßen Vorrichtungen können die genannten Verfahren auf besonders einfache und schnelle Weise durchgeführt werden. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren eignen sich in besonders vorteilhafter Weise für die eingangs erwähnten Anwendungsgebiete, insbesondere für Hochdurchsatz-Methoden.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der beigefügten schematischen Zeichnungen beispielhaft erläutert. Die verwendeten Bezugszeichen haben in allen Zeichnungen dieselbe Bedeutung, sofern nicht anders angegeben. Da es sich ledig-

lich um schematische Darstellungen handelt, können die tatsächlichen Größenverhältnisse hiervon abweichen.

Fig. 1A und 1B zeigen eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung in einer Seitenansicht. Die Vorrichtung (1) weist zwei magnetisierbare Schenkel (2,3) eines magnetischen Kreises auf, wobei die Schenkel im Bereich (6) miteinander verbunden sind. Am gegenüberliegenden Ende der Schenkel befinden sich die beiden Pole (4,5) mit einem dazwischen liegenden Luftspalt (12). Der Pol (4) des oberen Schenkels (2) trägt ein Kopfstück (8) mit daran angebrachten magnetisierbaren Stangen (7). Unterhalb der Stangen befindet sich eine Haltevorrichtung (11), die mit dem Pol (5) des anderen Schenkels (3) verbunden ist oder zumindest in Kontakt mit diesem steht. Auf der Haltevorrichtung ist ein Probenbehälter (9) mit mehreren Vertiefungen (10) zur Aufnahme von Flüssigkeitsproben angeordnet, beispielsweise wiederablösbar auf der Haltevorrichtung (11) fixiert.

Auf der dem Luftspalt (12) gegenüberliegenden Seite ist in dem die beiden Schenkel verbindenden Bereich (6) eine Aussparung (16) vorhanden, in der ein stab- oder quaderförmiger Dauermagnet (15) drehbar angeordnet ist. Um den Bereich des Dauermagneten ist ein Kurzschlußring (20) angeordnet (dieser ist im Bereich des drehbaren Magneten durchbrochen dargestellt). Fig. 1A zeigt die Vorrichtung im ausgeschalteten Zustand; die Lage des Dauermagneten (15) ist im wesentlichen senkrecht zur Richtung des magnetischen Kreises; das magnetische Feld des Dauermagneten wird in den Kurzschlußring (20) geleitet.

Fig. 1B zeigt dieselbe Vorrichtung im eingeschalteten Zustand. Die Lage des Dauermagneten (15) zeigt im wesentlichen in die Richtung des magnetischen Kreises. Dadurch wird zwischen den Polen (4,5) und somit auch an den Enden der

Stäbe (7) ein Magnetfeld erzeugt, das zur Anziehung von Magnetpartikeln verwendet werden kann.

Fig. 1C zeigt eine Schnittdarstellung der in den Fig. 1A/B gezeigten Vorrichtung, in der durch die gestrichelte Linie a (Fig. 1B) angedeuteten Ebene. Die Pfeile (17) zeigen schematisch die Richtung des Magnetfeldes im eingeschalteten Zustand an.

Die Fig. 1D und 1E zeigen, ebenfalls in schematischer Seitenansicht, eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtungen, wobei der verwendete Magnet eine flache Quader-Form aufweist und die Pole sich an den beiden großen Seitenflächen befinden. In Fig. 1D ist der eingeschaltete Zustand (das Magnetfeld verläuft in Richtung des Eisenkreises), in Fig. 1E der ausgeschaltete Zustand dargestellt. Die Position des Kurzschlußringes (20) ist lediglich angedeutet. Die weiteren, in Fig. 1A, 1B gezeigten Elemente sind zur Vereinfachung der Darstellung weggelassen worden.

Fig. 2 und Fig. 3 zeigen, ebenfalls in Seitenansicht, weitere Konstruktionsvarianten der erfindungsgemäßen Vorrichtungen.

Fig. 4 zeigt die Vorrichtung (1) der Fig. 1A/B in Draufsicht; dadurch ist die ringförmige Gestalt des Kurzschlußringes (20) zu erkennen. Bei der gezeigten Ausführungsform ist der Kurzschlußring (20) so gestaltet, daß er nicht vollständig am Magnetkreis anliegt, sondern ein Hohlraum (22) vorhanden ist. Dadurch wird der Zugang zu dem drehbaren Magneten (15) erleichtert bzw. ermöglicht. Der Kurzschlußring (20) kann aus zwei Hälften (20a, 20b) oder mehreren Teilen zusammengesetzt sein, wie durch die gestrichelte Linie 21 angedeutet, um die Montage und Demontage zu erleichtern.

Fig. 5 zeigt eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung (ebenfalls in Seitenansicht), bei der in der Aussparung (16) ein verschiebbarer (Doppelpfeil) Dauermagnet (15) vorgesehen ist. Fig. 5 zeigt den eingeschalteten Zustand, in welchem der Dauermagnet bewirkt, daß zwischen den Polen (4,5) ein Magnetfeld entsteht. Zum Ausschalten wird der Magnet aus dem magnetischen Kreis der Vorrichtung (1) nach außen verschoben.

Fig. 6 zeigt eine Abwandlung der in Fig. 1A/B dargestellten Vorrichtung, wobei die beiden Schenkel (3,4) unterschiedlich lang sind.

Die Fig. 7A bis 7D zeigen verschiedene Ansichten einer besonders bevorzugten Ausführungsform, bei der ein Magnet (15) auf einer Unterlage (40) angeordnet ist, die in einer horizontalen Ebene um die Achse Y drehbar ist. Dadurch kann der Magnet (15) durch Rotation der Unterlage (40) in den magnetischen Kreis (Eisenkreis) hineingebracht werden (eingeschalteter Zustand, Fig. 7C, 7D) oder aus dem Bereich des magnetischen Kreises herausbewegt werden (Fig. 7A, 7B). Der in diesen Abbildungen (Fig. 7A bis 7D) nicht dargestellte Kurzschlußring (20) weist im Bereich der Unterlage (40) eine passende Aussparung auf, oder das abschirmende Material ist auf dieser Seite der Vorrichtung nicht vollständig ausgebildet. Die Unterlage (40) ist vorzugsweise in Form einer Drehscheibe oder auch als drehbarer Arm ausgebildet, die/der mittels bekannter Antriebsvorrichtungen bewegt wird. Auf der Unterlage können optional auch zwei oder mehrere Magnete angebracht sein.

Fig. 7A, 7C zeigen eine Schnittdarstellung in der Fläche der Drehachse Y; die Fig. 7B, 7D zeigen jeweils dieselbe Vorrichtung in Draufsicht.

Fig. 8 zeigt eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung (1) in Seitenansicht; in diesem Fall sind die beiden Schenkel (2,3) nicht durch einen gemeinsamen Bereich (6) miteinander verbunden. Der drehbare Magnet (15) ist zwischen den beiden Schenkeln (2,3) angeordnet, auf der dem Luftspalt gegenüberliegenden Seite. Der Kurzschlußring (20) ist in Schnittdarstellung abgebildet.

Fig. 9 zeigt die Vorderansicht des oberen Schenkels (4) einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit dem Kopfstück (8) und daran angebrachten Stäben (7). Unterhalb der Stäbe ist eine Haltevorrichtung (8) positioniert, auf der mehrere Behälter (10) in Reihen angeordnet sind. Die Haltevorrichtung läßt sich in der horizontalen Ebene in verschiedene Richtungen sowie nach oben und unten bewegen (Pfeile).

Fig. 10 (a-d) zeigt im Längsschnitt Beispiele für verschiedene Formen der magnetisierbaren Stäbe (7). Die unter dem Einfluß des Magnetfeldes angezogenen Partikel sind mit (30) bezeichnet. Fig. 9d zeigt einen Stab, der mit einer auswechselbaren Hülle (25) versehen ist.

### Ansprüche

1. Vorrichtung zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln (30) aus einer Flüssigkeit unter Verwendung eines Magnetfeldes, wobei

- die Vorrichtung (1) zwei Schenkel (2,3) aus einem weichmagnetischen Werkstoff aufweist;
- zwischen den beiden Polen (4,5) der Schenkel (2,3) ein Luftspalt (12) vorhanden ist, der zur Aufnahme eines Behälters oder einer Vielzahl von Behältern (9,10) geeignet ist;
- an dem einen der beiden Pole (4) ein Kopfstück (8) fest oder lösbar angeordnet ist, an dem in vertikaler Richtung ein magnetisierbarer Stab oder eine Vielzahl derartiger Stäbe (7) fest oder beweglich angebracht ist/sind;
- an mindestens einer Stelle der Vorrichtung ein Permanentmagnet (15), oder eine Gruppe von mindestens zwei Permanentmagneten, beweglich angeordnet ist, dergestalt, daß ein Magnetfeld (17) zwischen den beiden Polen (4,5) erzeugbar ist und das Magnetfeld durch Bewegung des/der Magneten (15) eingeschaltet oder ausgeschaltet werden kann, und wobei
- derjenige Bereich der Vorrichtung, in welchem der/die beweglichen Magnet(e) angeordnet ist/sind, zumindest teilweise von einem das magnetische Feld abschirmenden Material (20) umgeben ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Schenkel (2,3) an der den Polen (4,5) gegenüberliegenden Seite (6) miteinander verbunden sind und dadurch einen magnetischen Kreis (Eisenkreis) bilden.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Magnet(e) innerhalb des Eisenkreises bewegbar, insbesondere drehbar, angeordnet ist/sind, oder daß der/die Magnet(e) so angeordnet ist/sind, daß er/sie

von außen her in den magnetischen Kreis hineinbewegt und wieder aus diesem heraus bewegt werden kann/können.

4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß derjenige Bereich der Vorrichtung, in welchem der/die beweglichen Magnet(e) im Eisenkreis angeordnet ist/sind, zumindest teilweise von einem das magnetische Feld abschirmenden Material umgeben ist.

5. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß derjenige Bereich der Vorrichtung, in welchem der/die beweglichen Magnet(e) im Eisenkreis angeordnet ist/sind, im Falle einer Bewegung des/der Magneten im Eisenkreis oder in diesen hinein zumindest teilweise von einem das magnetische Feld abschirmenden Material umgeben ist.

6. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Permanentmagnet(e) in einer dafür vorgesehenen Aussparung (16) drehbar oder kippbar angeordnet ist/sind.

7. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Permanentmagnet(e) in einer dafür vorgesehenen Aussparung (16) verschiebbar angeordnet ist/sind.

8. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Permanentmagnet(e) auf einer drehbaren Unterlage (40) angeordnet sind, mittels welcher der/die Permanentmagnet(e) in den magnetischen Kreis hinein und wieder aus diesem herausbewegt werden können.

9. Vorrichtung nach einem vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Bewegung des/der Permanent-

magneten mittels Elektromotor oder durch pneumatische oder hydraulische Mittel erfolgt.

10. Vorrichtung nach einem vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Ausmaß der Bewegung, insbesondere der Drehwinkel oder die Verschiebungsstrecke, des/der Permanentmagneten vorherbestimmbar ist, um die magnetische Feldstärke auf einen gewünschten Wert einzustellen.

11. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß derjenige Bereich des magnetischen Kreises, in welchem der/die beweglichen Magnet(e) angeordnet ist/sind, vollständig von einem das magnetische Feld abschirmendem Material umgeben ist, wobei diese Abschirmung vorzugsweise als Kurzschlußring (20) ausgebildet ist.

12. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Kopfstück (8) in der horizontalen Ebene bewegbar ist, vorzugsweise zur Ausführung von Schüttelbewegungen.

13. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Kopfstück (8) eine Vielzahl von in Reihen angeordneten magnetisierbaren Stäben (7) trägt.

14. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Kopfstück (8) auswechselbar befestigt ist.

15. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die genannte(n) Stab/Stäbe (7) drehbar angeordnet sind und vorzugsweise durch elektro-

motorischen Antrieb in Rotation um die Längsachse versetzt werden können.

16. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die genannte(n) Stab/Stäbe (7) jeweils mit einer abstreifbaren, auswechselbaren Umhüllung (25) überzogen sind.

17. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Vorrichtung mindestens eine Haltevorrichtung (11) für den/die genannten Behälter (9, 10) zugeordnet ist, die dazu geeignet ist, den/die Behälter unterhalb des genannten Kopfstückes und der daran angebrachten Stäbe zu positionieren.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Haltevorrichtung(en) in der horizontalen Ebene oder /und vertikal bewegbar ist/sind, vorzugsweise durch elektromotorischen Antrieb oder durch pneumatische oder hydraulische Mittel.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Haltevorrichtung(en) für die Durchführung von Schüttelbewegungen eingerichtet ist/sind.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Haltevorrichtung(en) Bestandteil eines programmgesteuerten Laborroboter-Systems ist/sind und so eingerichtet ist/sind, daß eine Vielzahl von einzelnen der genannten Behälter oder von Gruppen solcher Behälter, insbesondere Mikrotiterplatten, abwechselnd in eine Position unterhalb der genannten Stäbe gebracht und anschließend nach einem vorherbestimmbaren Zeitintervall wieder in eine Position gebracht werden, die außerhalb des unterhalb der Stäbe befindlichen Bereiches liegt.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die vertikale Bewegung der Haltevorrichtung(en) (11) durch eine Steuerungs- oder Regeleinheit in der Weise steuer- oder regelbar ist, daß bei einer Aufwärtsbewegung ein Eintauchen der Stäbe (7) in die flüssigkeitsgefüllten Behälter (10) bewirkt wird.

22. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Vorrichtung ein programmgesteuerter Rechner zugeordnet und mit ihr verbunden ist, durch den mindestens eine der nachfolgenden Funktionen der Vorrichtung gesteuert oder geregelt werden kann, oder durch den mindestens zwei der nachfolgend genannten Funktionen miteinander koordiniert werden können:

- Bewegung des/der Permanentmagneten zum Ein- und Ausschalten des magnetischen Feldes, insbesondere Zeitdauer der Einschalt- und Ausschaltphasen, sowie magnetische Feldstärke;
- Rotationsgeschwindigkeit und -Dauer im Falle rotierbarer Stäbe;
- Bewegung des Kopfes in horizontaler Ebene, insbesondere Dauer, Frequenz und Amplitude einer Schüttelbewegung;
- Bewegung der Haltevorrichtung(en), um Behälter oder Gruppen von Behältern abwechselnd unterhalb der Stäbe zu positionieren und anschließend wieder aus dieser Position zu entfernen, insbesondere Geschwindigkeit und Frequenz der Bewegungen, sowie Verweildauer der Haltevorrichtung unterhalb der Stäbe;
- vertikale Bewegung der Haltevorrichtung, um den Stab/die Stäbe in die Flüssigkeit des/der Behälter einzutauchen und wieder daraus zu entfernen; insbesondere Eintauchtiefe, Dauer und Frequenz;
- sofern vorgesehen, Rotations- oder Schüttelbewegung der Haltevorrichtung(en), insbesondere Rotationsgeschwindigkeit, -Amplitude und Intervalle zwischen einzelnen Arbeitsphasen.

23. Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihr eine oder mehrere der nachfolgend genannten Einrichtungen zugeordnet sind, deren Funktionen durch eine gemeinsame Steuerung mit den Funktionen der Vorrichtung koordiniert werden:

- eine oder mehrere thermostatisierbare Heiz- oder Kühleinrichtungen;
- eine oder mehrere Pipettierstationen zum Hinzudosieren von Flüssigkeiten, insbesondere Reagenzien;
- eine oder mehrere Saugeinrichtungen zum Absaugen von Flüssigkeit aus den Behältern;
- eine oder mehrere Einrichtungen zum Schütteln oder Durchmischen der in den Behältern enthaltenen Flüssigkeiten;
- analytische Geräte, insbesondere für photometrische Messungen oder Lumineszenzdetektion.

24. Verfahren zum Abtrennen einer Zielsubstanz aus einem in flüssiger Form vorliegenden Stoffgemisch, umfassend folgende Schritte:

- a) Zugabe von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln, welche spezifische Bindungseigenschaften in Bezug auf die Zielsubstanz aufweisen;
- b) Einbringen eines vorgegebenen Volumen des Gemisches in den Luftspalt zwischen den zwei Polen eines magnetischen Kreises und Eintauchen eines magnetisierbaren Stabes in das Gemisch, wobei der Stab mit einem der Pole des magnetischen Kreises verbunden ist und das magnetische Feld zunächst ausgeschaltet ist;
- c) Einschalten des magnetischen Feldes durch Veränderung der Position eines im oder am magnetischen Kreis angeordneten Dauermagneten, wodurch der Stab magnetisiert wird und die Partikel sich im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;

- d) Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Flüssigkeit, welche Elution der Zielsubstanz von den Partikeln bewirkt;
- e) Herausheben des Stabes aus der Elutionsflüssigkeit.

25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß im Anschluß an Schritt d) folgende Schritte durchgeführt werden:

- f) Ausschalten des magnetischen Feldes durch entgegengesetzte Veränderung der Position des Dauermagneten, wodurch die Partikel in die Flüssigkeit freigesetzt werden;
- g) Mischen;
- h) Einschalten des magnetischen Feldes durch Veränderung der Position eines im oder am magnetischen Kreis angeordneten Dauermagneten, wodurch der Stab magnetisiert wird und die Partikel sich im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;
- i) Herausheben des Stabes aus der Elutionsflüssigkeit.

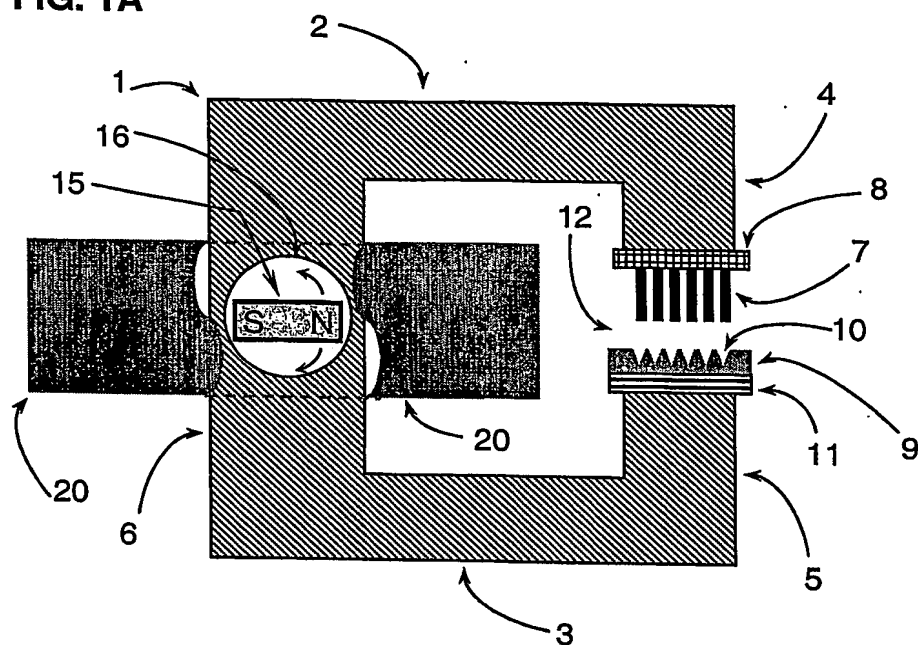
26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß im Anschluß an Schritt c) folgende Schritte durchgeführt werden:

- k) Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Waschflüssigkeit;
- l) Ausschalten des magnetischen Feldes durch entgegengesetzte Veränderung der Position des Dauermagneten, wodurch die Partikel in die Flüssigkeit freigesetzt werden;
- m) Mischen;
- h) Einschalten des magnetischen Feldes durch Veränderung der Position eines im oder am magnetischen Kreis angeordneten Dauermagneten, wodurch der Stab magnetisiert wird und die Partikel sich im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;
- l) Herausheben des Stabes aus der Waschflüssigkeit;

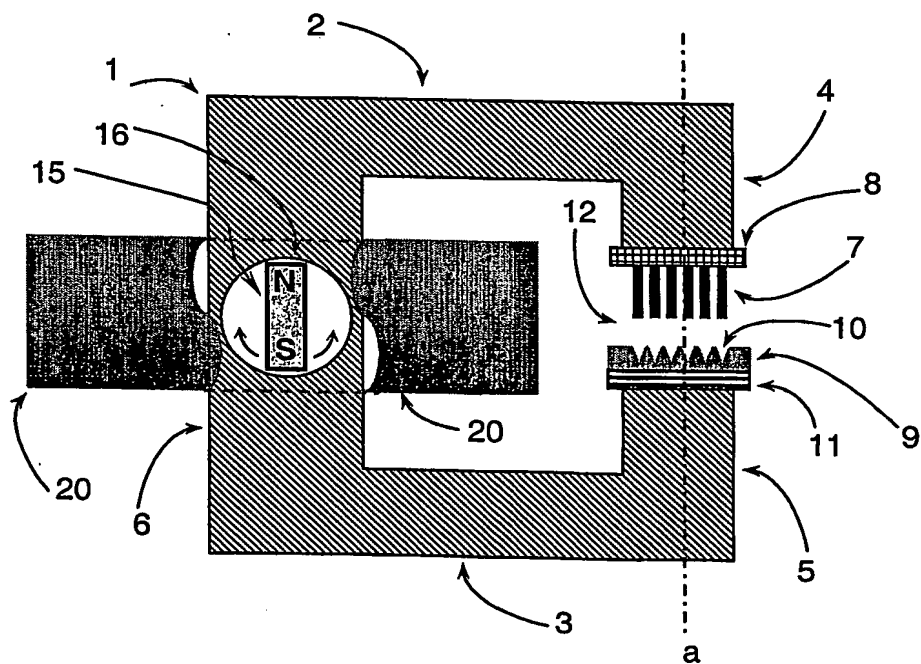
m) Elution der Zielsubstanz, wie in den Schritten d) und e) des Anspruchs 24 oder wie nach Anspruch 25.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 durchgeführt wird.

**FIG. 1A**



**FIG. 1B**



2/7

FIG. 1C

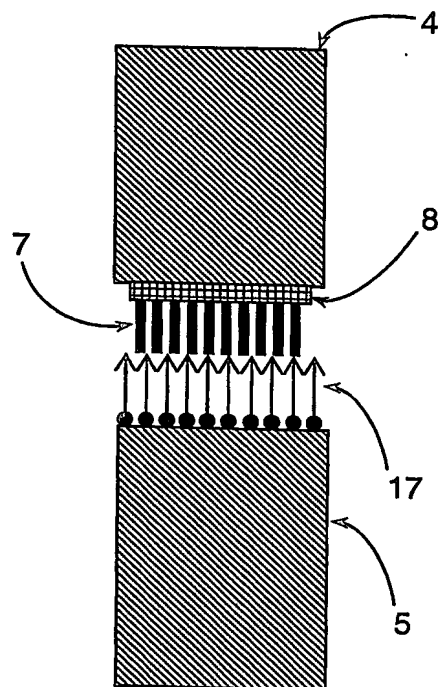


FIG. 1D

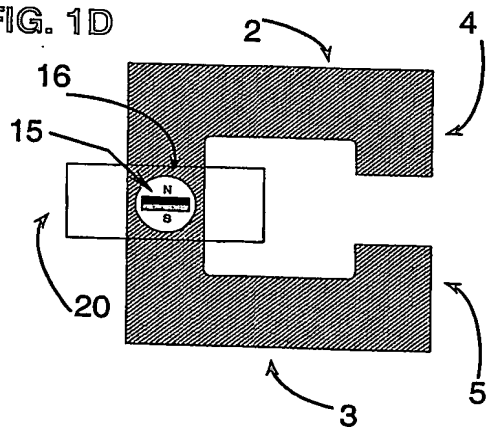


FIG. 1E

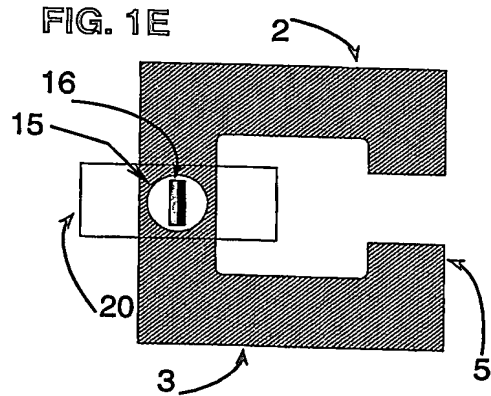


FIG. 2

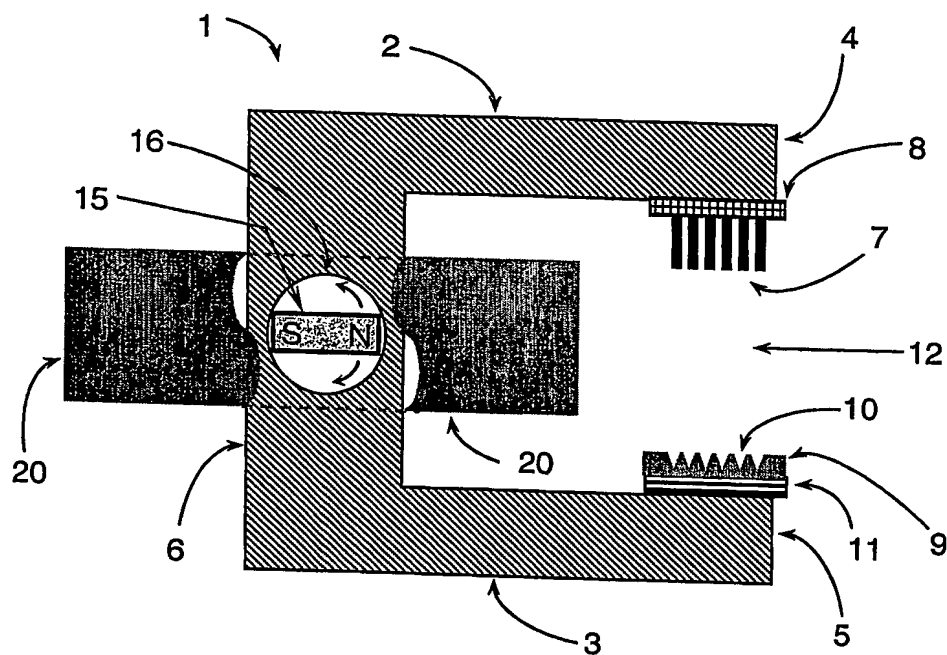


FIG. 3

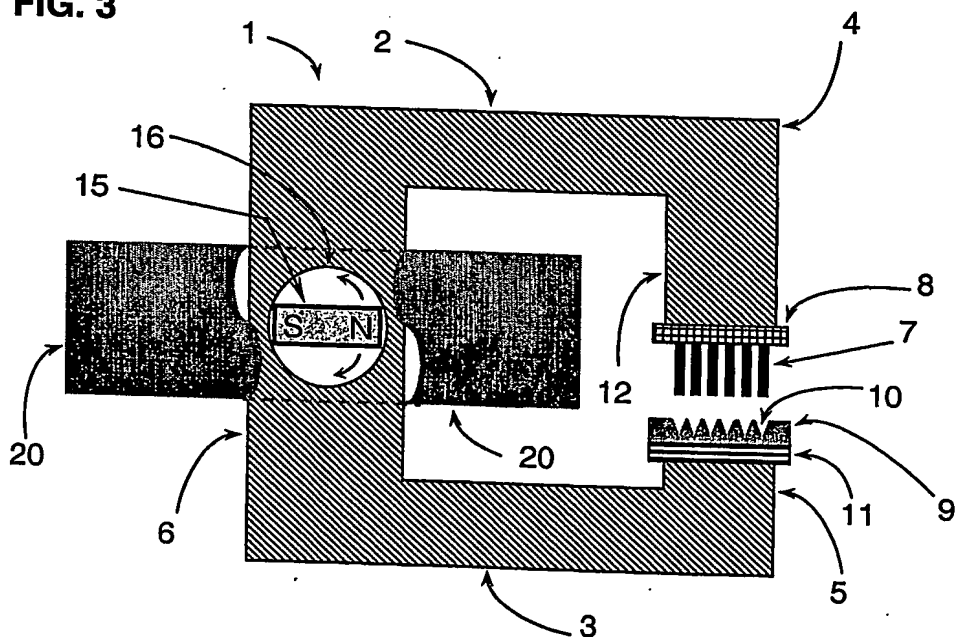


FIG. 4

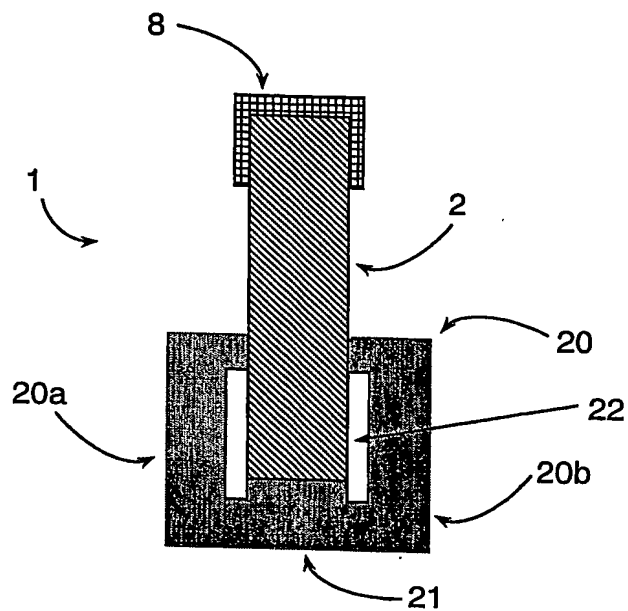


FIG. 5

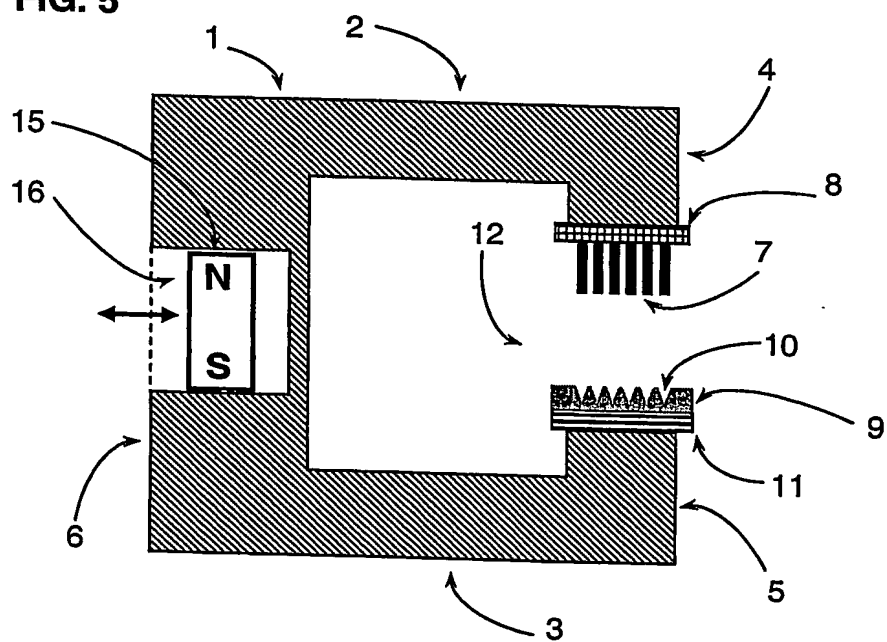
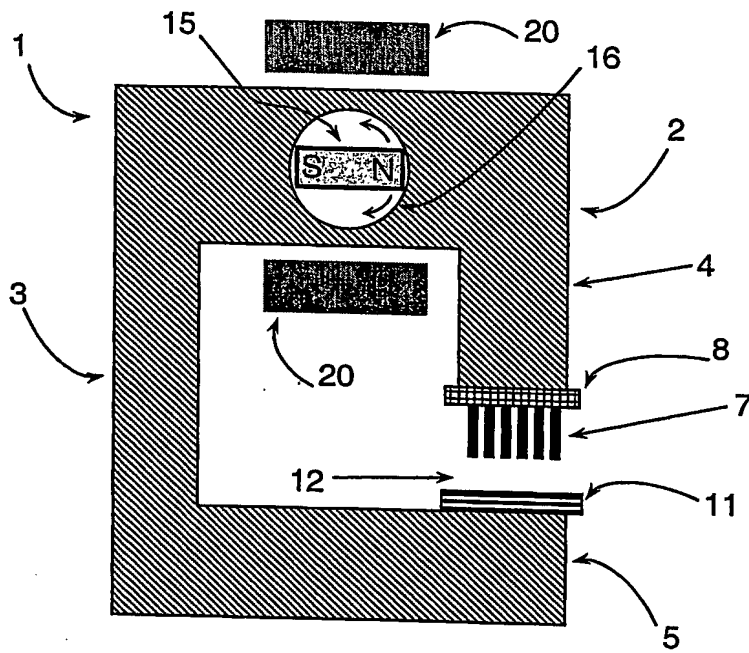
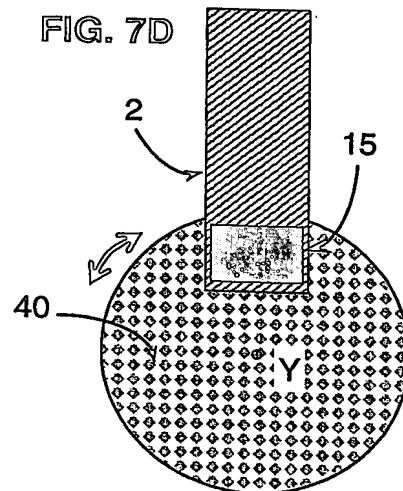
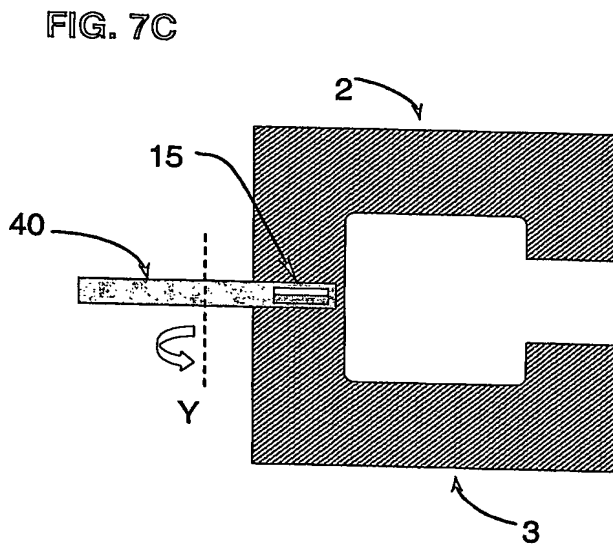
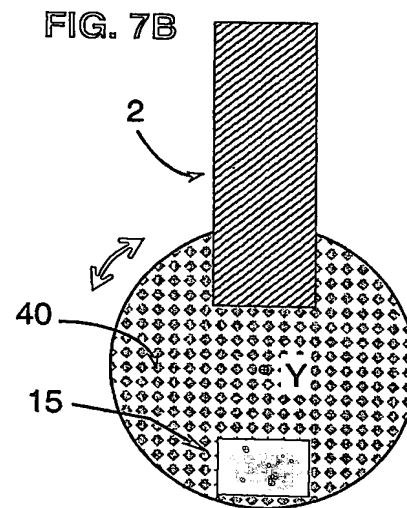
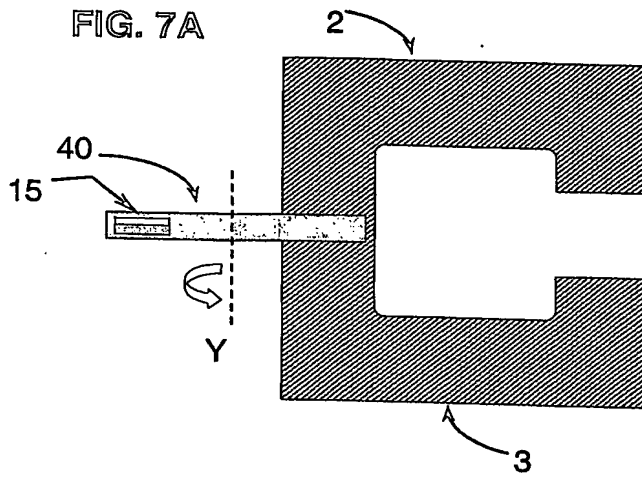
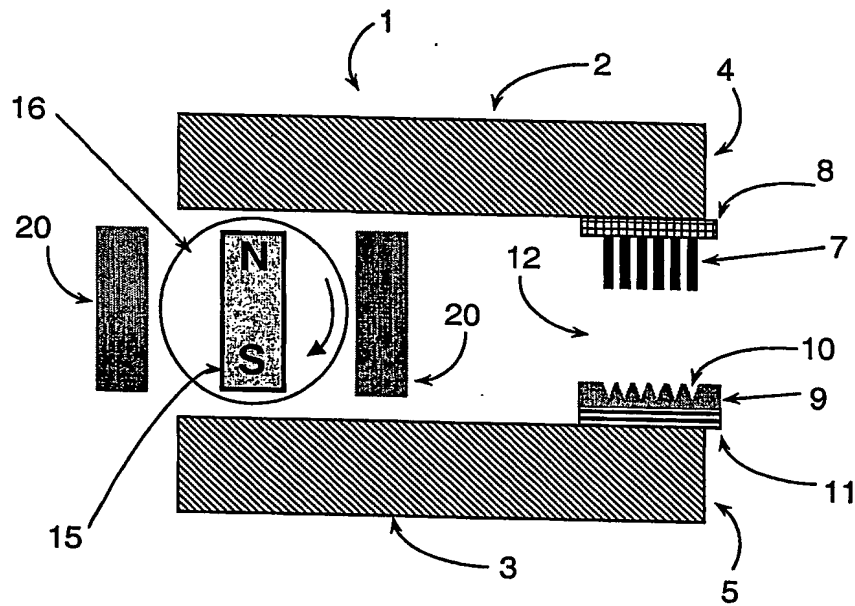


FIG. 6





**FIG. 8**



**FIG. 9**

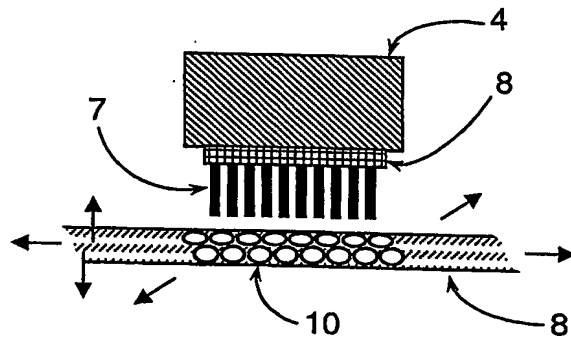
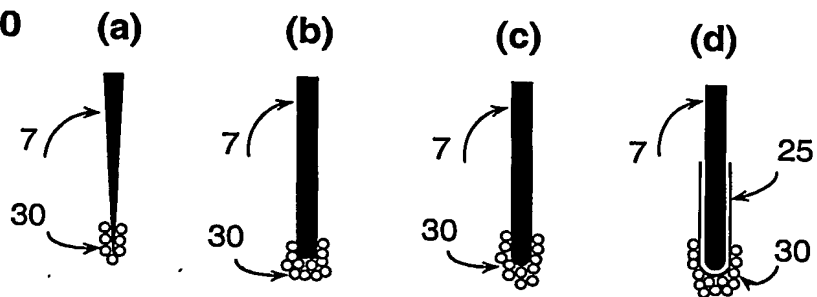


FIG. 10



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/007308

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B03C1/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B03C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 100 57 396 C (KARLSRUHE FORSCHZENT) 4 April 2002 (2002-04-04) cited in the application the whole document	1-27
A	US 6 139 736 A (INABA MITSURU) 31 October 2000 (2000-10-31) abstract	1-27
A	WO 01/68263 A (THERMO LABSYSTEMS OY) 20 September 2001 (2001-09-20) abstract	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 2004

Date of mailing of the international search report

15/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Demo1, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007308

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10057396	C	04-04-2002	DE 10057396 C1	04-04-2002
			AU 9561701 A	27-05-2002
			CA 2429296 A1	23-05-2002
			WO 0240173 A1	23-05-2002
			EP 1333932 A1	13-08-2003
			JP 2004524135 T	12-08-2004
US 6139736	A	31-10-2000	JP 9248483 A	22-09-1997
			AU 1940197 A	01-10-1997
			BR 9708202 A	27-07-1999
			CA 2249022 A1	18-09-1997
			CN 1216484 A	12-05-1999
			WO 9733696 A1	18-09-1997
WO 0168263	A	20-09-2001	EP 1185372 A1	13-03-2002
			EP 1266694 A1	18-12-2002
			WO 0168263 A1	20-09-2001
			JP 2003526511 T	09-09-2003
			NO 20015562 A	04-01-2002
			US 2001022948 A1	20-09-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007308

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B03C1/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B03C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 100 57 396 C (KARLSRUHE FORSCHZENT) 4. April 2002 (2002-04-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-27
A	US 6 139 736 A (INABA MITSURU) 31. Oktober 2000 (2000-10-31) Zusammenfassung	1-27
A	WO 01/68263 A (THERMO LABSYSTEMS OY) 20. September 2001 (2001-09-20) Zusammenfassung	1-27

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

8. November 2004

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

15/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2260 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Demo1, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007308

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10057396 C	04-04-2002	DE 10057396 C1	04-04-2002
		AU 9561701 A	27-05-2002
		CA 2429296 A1	23-05-2002
		WO 0240173 A1	23-05-2002
		EP 1333932 A1	13-08-2003
		JP 2004524135 T	12-08-2004
US 6139736 A	31-10-2000	JP 9248483 A	22-09-1997
		AU 1940197 A	01-10-1997
		BR 9708202 A	27-07-1999
		CA 2249022 A1	18-09-1997
		CN 1216484 A	12-05-1999
		WO 9733696 A1	18-09-1997
WO 0168263 A	20-09-2001	EP 1185372 A1	13-03-2002
		EP 1266694 A1	18-12-2002
		WO 0168263 A1	20-09-2001
		JP 2003526511 T	09-09-2003
		NO 20015562 A	04-01-2002
		US 2001022948 A1	20-09-2001